

VU Research Portal

Towards personalized treatment planning of chemotherapy: (11C)docetaxel PET studies in lung cancer patients

van der Veldt, A.A.M.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

van der Veldt, A. A. M. (2012). *Towards personalized treatment planning of chemotherapy: (11C)docetaxel PET studies in lung cancer patients*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting



De afgelopen jaren heeft de ontwikkeling van vele nieuwe geneesmiddelen de behandel mogelijkheden voor patiënten met kanker aanzienlijk uitgebreid. Het grote aantal beschikbare middelen heeft de behandeling van patiënten met kanker echter niet vereenvoudigd. Anti-kanker middelen zijn namelijk niet effectief in een substantieel aantal patiënten. Daarnaast gaat een behandeling met anti-kanker middelen vaak gepaard met vele en vaak ook ernstige bijwerkingen. Daarom is er behoefte aan een techniek die kan aangeven welke patiënten baat hebben bij een bepaalde behandeling en welke patiënten niet. Positron emissie tomografie (PET) is een beeldvormende techniek die mogelijk waardevol is om een geïndividualiseerd behandelplan voor patiënten met kanker op te stellen. Daartoe wordt een tracer dosis (speurdosis) van een anti-kanker middel gelabeld (gemerkt) met een positron emitter, zodat een anti-kanker middel met de PET scanner zichtbaar gemaakt kan worden in het lichaam. Dergelijke radioactief gelabelde anti-kanker middelen kunnen zo worden gebruikt om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen niet invasief (d.w.z. via beeldvorming) in patiënten te vervolgen. In dit proefschrift worden de validatie en implementatie van een nieuw radioactief gelabeld anti-kanker middel, [^{11}C]docetaxel, in patiënten met longcarcinoom gepresenteerd.

In **Hoofdstuk 1** zijn de principes van PET en de toepassingen van verscheidene PET tracers voor de oncologie geïntroduceerd. Daarnaast werden de ontwikkeling en validatie van de nieuwe PET tracer [^{11}C]docetaxel in patiënten met longcarcinoom besproken.

In **Hoofdstuk 2** is beschreven hoe PET scans en radioactief gelabelde anti-kanker middelen resistentie in tumoren kunnen voorspellen. In dit hoofdstuk werd besproken hoe PET gebruikt kan worden om resistentiemechanismen te onderzoeken. Tot de mechanismen die bijdragen aan resistentie voor geneesmiddelen behoren de verdeling van geneesmiddelen in het lichaam, de beschikbaarheid van geneesmiddelen in de circulatie en het transport van geneesmiddelen naar tumoren. In dat kader werden de reeds gelabelde anti-kanker middelen en hun huidige klinische toepassing besproken. Er werd geconcludeerd dat het gebruik van gelabelde anti-kanker middelen (bijvoorbeeld [^{18}F]paclitaxel and [^{18}F]fluorouracil) een unieke techniek is om de behandeling van patiënten met kanker te individualiseren. Daarnaast kan het radioactief labelen van anti-kanker middelen een rol spelen bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. In dit hoofdstuk werd ook besproken dat het combineren van deze specifieke PET tracers met andere minder specifieke tracers, zoals tracers voor doorbloeding (bijvoorbeeld radioactief gelabeld water; [^{15}O]H₂O) en efflux transporters (bijvoorbeeld [^{11}C]verapamil), aanvullende informatie kunnen verschaffen over de mechanismen die betrokken zijn bij de resistentie tegen anti-kanker middelen. Tenslotte werd in dit hoofdstuk besproken dat gelabelde anti-kanker middelen nuttig zouden kunnen zijn om het optimale tijdstip van toediening voor combinatietherapie te bepalen.

In **Hoofdstuk 3** werd de reproduceerbaarheid van dynamische [^{15}O]H₂O PET/CT scans onderzocht. Met deze PET scans kan de doorbloeding (ook wel perfusie genoemd) in tumoren worden gemeten. Dit is van belang, aangezien de tumorperfusie het transport van gelabelde

anti-kanker middelen naar tumoren mogelijk kan beïnvloeden. Daarnaast werd in dit hoofdstuk de kwantitatieve nauwkeurigheid van de parametrische perfusiebeelden van de [^{15}O]H $_2$ O PET scans gevalideerd. Daartoe ondergingen elf patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom twee dynamische [^{15}O]H $_2$ O PET scans op dezelfde dag. Deze validatiestudie toonde aan dat voor het kwantificeren van tumorperfusie de zogenaamde image derived input function (IDIF) een accuraat alternatief is voor arteriële bloedafnames. Een IDIF is gebaseerd op de afbeelding van de aorta ascendens in de PET scan en is daarom een niet-invasieve methode om de arteriële input te meten. Daarnaast werd in dit hoofdstuk aangetoond dat de verkregen beeldkwaliteit van de klinische PET/CT scanner het mogelijk maakt om goede parametrische perfusiebeelden te genereren. Volumes of interest (VOIs) die werden ingetekend op computertomografie scans hadden de hoogste reproduceerbaarheid. Op basis van de reproduceerbaarheid werd geconcludeerd dat veranderingen van meer dan 16% in tumorperfusie beschouwd mogen worden als een effect van een behandeling.

Hoofdstukken 4 tot en met 7 zijn gewijd aan de achtereenvolgende stappen die werden genomen om de nieuwe tracer [^{11}C]docetaxel in klinische PET-studies te gebruiken en te valideren.

In **Hoofdstuk 4** werd de biodistributie van [^{11}C]docetaxel in gezonde mannetjesratten bepaald op 5, 15, 30 en 60 minuten na injectie. Deze preklinische studie toonde aan dat [^{11}C]docetaxel de hoogste opname heeft in achtereenvolgens de milt, de urine, de longen en de lever. In de hersenen en de testes werd daarentegen een zeer lage [^{11}C]docetaxel opname gemeten. Binnen minder dan 5 minuten was [^{11}C]docetaxel bijna volledig geklaard uit zowel het bloed als het plasma. Deze preklinische studie was vereist voor de medische ethische commissie, zodat de verwachte stralingsbelasting voor mensen kon worden geschat.

In **Hoofdstuk 5** werden met whole body PET/CT scans de biodistributie en de dosimetrie van [^{11}C]docetaxel bepaald in seven patiënten met solide tumoren. In de galblaas en de lever werden hoge [^{11}C]docetaxel concentraties gemeten, terwijl de accumulatie in de hersenen en normaal longweefsel laag was. Al na 1 uur bevond bijna de helft, namelijk $47 \pm 9\%$, van de geïnjecteerde dosis zich in de lever. [^{11}C]docetaxel werd snel geklaard uit het plasma en er werden geen radioactief gelabelde metaboliëten gedetecteerd in het perifere bloed. De opname van [^{11}C]docetaxel in tumoren was beperkt en zeer variabel tussen de verschillende tumoren. Op basis van de resultaten van deze studie werd de effectieve dosis van [^{11}C]docetaxel berekend op $4.7 \mu\text{Sv}\cdot\text{MBq}^{-1}$. In tegenstelling tot de eerdere studie in ratten, was de opname van [^{11}C]docetaxel in de longen laag. Op basis van de studie in patiënten werd geconcludeerd dat [^{11}C]docetaxel een veelbelovende PET tracer zou kunnen zijn voor tumoren in de thoracale regio.

In **Hoofdstuk 6** werd onderzocht in hoeverre het gebruik van kwantitatieve [^{11}C]docetaxel scans haalbaar is in patiënten met longcarcinoom. Daarnaast werd onderzocht of de kinetiek van [^{11}C]docetaxel geassocieerd was met de perfusie en de grootte van tumoren. Tevens werd onderzocht of de inname van dexamethason, een middel dat in de klinische praktijk als

premedicatie voor docetaxel wordt gegeven, de opname van [^{11}C]docetaxel in tumoren zou kunnen beïnvloeden. In deze studie ondergingen 34 patiënten met longcarcinoom dynamische PET-CT scans met [^{11}C]docetaxel en [^{15}O]H₂O. De eerste 24 patiënten kregen voorafgaand aan de PET scans dexamethason toegediend. Om de kinetiek van [^{11}C]docetaxel te kwantificeren werd eerst het optimale kinetische model ontwikkeld. De kinetiek van [^{11}C]docetaxel in tumoren bleek irreversibel en kon goed worden gekwantificeerd met de zogenaamde Patlak methode. Verder werd vastgesteld dat het gebruik van een IDIF resulteerde in een goede reproduceerbaarheid van de metingen in tumoren. De netto influx (K_i) van [^{11}C]docetaxel in tumoren bleek variabel en was sterk gerelateerd aan de perfusie, maar niet aan de grootte van tumoren. Daarnaast hadden patiënten die waren voorbehandeld met dexamethason, een middel dat de efflux transporter ABCB1 activeert, een lagere [^{11}C]docetaxel opname in tumoren. Een subgroep van de patiënten werd ook behandeld met docetaxel. In deze subgroep leek een relatief hoge [^{11}C]docetaxel opname in de tumor gerelateerd aan een betere respons van de tumor op docetaxel. In dit hoofdstuk werd geconcludeerd dat het kwantificeren van de kinetiek van [^{11}C]docetaxel in longcarcinoom goed haalbaar is in de klinische setting. Verder zou de inter-tumorale variatie in opname van [^{11}C]docetaxel een verschillende gevoeligheid voor een behandeling met docetaxel kunnen weerspiegelen.

Aangezien de farmacokinetiek van een tracer dosis [^{11}C]docetaxel verschillend zou kunnen zijn van een therapeutische dosis docetaxel, werd in **Hoofdstuk 7** het zogenaamde concept van microdosering gevalideerd voor [^{11}C]docetaxel. In dit hoofdstuk werd uitgezocht of het mogelijk is om met een tracerdosering van [^{11}C]docetaxel de opname van ongelabeld (koud) docetaxel in tumoren te voorspellen tijdens een infusie met een therapeutische dosis docetaxel. Daartoe ondergingen patiënten met longcarcinoom, die niet eerder waren behandeld met docetaxel, twee PET scans: één na een bolus injectie met een tracerdosering van [^{11}C]docetaxel en een andere tijdens een gecombineerde infusie van de tracerdosering van [^{11}C]docetaxel met een therapeutische dosis van docetaxel (75 mg·m⁻²). Compartimenten- en spectraal-analyses werden gebruikt om de kinetiek van [^{11}C]docetaxel in tumoren te kwantificeren. Daarnaast werd de area under the curve (AUC_{Tumor}; oppervlakte onder de curve) van koud docetaxel in tumoren geschat. Tijdens de tracer (microdosis) scan en de therapeutische scan was de K_i van [^{11}C]docetaxel in tumoren vergelijkbaar. Door gebruik te maken van een zogenaamde impulse response function, die was gebaseerd op de metingen tijdens de tracer (microdosis) scan en de [^{11}C]docetaxel plasmacurve tijdens de therapeutische scan, was het mogelijk om de AUC_{Tumor} van [^{11}C]docetaxel gedurende de therapeutische scan betrouwbaar te schatten. Na 90 minuten was de geaccumuleerde hoeveelheid koud docetaxel in tumoren < 1% van de totale toegediende therapeutische dosis. De K_i van [^{11}C]docetaxel van de microdosering scan correleerde zowel met de AUC_{Tumor} van koud docetaxel tijdens de therapeutische scan als met de respons van de tumor op de behandeling met docetaxel. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat de data van de microdosering scan inderdaad gebruikt kunnen worden om de opname van koud docetaxel in tumoren te voorspellen gedurende de chemotherapie. De studie in dit hoofdstuk verstrekt een kader

waarin het concept van microdosering met niet invasieve PET scans voor andere radioactief gelabelde anti-kanker middelen in patiënten onderzocht kan worden.

In **Hoofdstuk 8** werden de effecten van de angiogeneseremmer (vaatremmer) bevacizumab onderzocht op de perfusie en opname van [^{11}C]docetaxel in longtumoren. Bevacizumab is een humaan monoklonaal antilichaam dat gericht is tegen de circulerende vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en zo voorkomt dat VEGF kan binden aan de VEGF receptor. Verondersteld wordt dat angiogeneseremmers, zoals bevacizumab, tijdelijk het abnormale tumorvaatstelsel normaliseren en zo bijdragen aan een verbeterd transport van de daarna gegeven chemotherapie. Om dit concept te onderzoeken werd er een PET-studie verricht bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom. Al binnen vijf uur na toediening van bevacizumab namen zowel de perfusie als de opname van [^{11}C]docetaxel significant af. Deze effecten waren na vier dagen ook nog steeds duidelijk aanwezig en waren niet geassocieerd met significante veranderingen in de heterogeniteit van [^{11}C]docetaxel opname in tumoren. De verminderde opname van [^{11}C]docetaxel ging samen met een snelle afname in de hoeveelheid circulerend VEGF in het bloed. Deze veranderingen waren echter niet geassocieerd met systemische veranderingen in cardiovasculaire parameters, zoals bloeddruk, hart-minuutvolume en capillaire dichtheid in de huid. De klinische relevantie van deze bevindingen is belangrijk, aangezien er geen aanwijzingen zijn gevonden dat bevacizumab het transport van chemotherapie naar tumoren verbetert. Het is belangrijk dat toekomstig onderzoek zich richt op het bepalen van de optimale tijdstippen voor de toediening van angiogeneseremmers, zodat deze middelen zo effectief mogelijk kunnen worden ingezet voor de behandeling van patiënten met een maligniteit.

Concluderend is het gebruik van radioactief gelabelde anti-kanker middelen een veelbelovende techniek om een meer specifieke behandeling voor individuele patiënten met kanker te realiseren. In dit proefschrift werd de nieuwe PET tracer [^{11}C]docetaxel gevalideerd in patiënten met longcarcinoom. PET studies in patiënten lieten zien dat [^{11}C]docetaxel mogelijk een nuttige tracer is voor tumoren in de thoracale regio, zoals mammacarcinoom en longcarcinoom. De opname van [^{11}C]docetaxel in longtumoren was goed te meten. Er werd geschat dat uiteindelijk minder dan 1% van de toegediende therapeutische dosis van docetaxel in tumoren accumuleert. Daarnaast daalde de opname van [^{11}C]docetaxel in tumoren wanneer de angiogeneseremmer bevacizumab werd toegediend. De studies met [^{11}C]docetaxel in dit proefschrift bieden een goed raamwerk voor de klinische validatie van andere gelabelde anti-kanker middelen. Op basis van de resultaten in Hoofdstuk 8 kan verder worden geconcludeerd dat de effecten van angiogeneseremmers op het transport van chemotherapie naar tumoren verder onderzocht dienen te worden.